

## ВЛИЈАНИЕТО НА ИНСУЛИНСКАТА ТЕРАПИЈА ВРЗ ЛИПИДНИОТ ПРОФИЛ КАЈ ЛИЦА СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПОСТАВЕНИ НА ТЕРАПИЈА СО СИМВАСТАТИН ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЗАБОЛУВАЊА

### EFFECT OF INSULIN THERAPY ON LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC SUBJECTS RECEIVING SIMVASTATIN THERAPY FOR PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

И. СМОКОВСКИ, Ј. ДАВЧЕВА ПАВЛОВСКА

Липидниот метаболизам е нарушен кај лица со дијабетес тип 2, што претставува ризик фактор за кардиоваскуларни заболувања (КВЗ). Целта на студијата беше да се одреди влијанието на инсулинската терапија врз липидниот профил кај лица со дијабетес тип 2 претходно поставени на терапија со симвастатин за примарна или секундарна превенција на КВЗ. Се работи за ретроспективна, осервациона, крос-секциона студија на 114 лица со дијабетес тип 2 по 6 месеци од инсулинската терапија.

Беше постигнато значајно намалување на вкупниот холестерол и LDL холестеролот (средна вредност  $\pm$  SD) ( $6,9 \pm 1,6$  на  $6,3 \pm 1,2$ ; и  $4,6 \pm 1,3$  на  $4,1 \pm 1,2$  mmol/l; соодветно,  $p < 0,001$ ) асоцирано со подобрување на гликемската контрола (HbA1c:  $9,4 \pm 2,1$  на  $7,9 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,001$ ); без оглед на присуството на КВЗ или постои. Единаесет лица (9,6%) ја достигнаа целната вредност за LDL холестеролот ( $< 2,6$  mmol/l) по инсулинската терапија наспроти 7 лица на почетокот (NS). Како заклучок, подобрувањето на гликемската контрола со воведувањето на инсулинската терапија овозможува дојдовниот подобрување на вкупниот холестерол и LDL холестеролот кај лица со дијабетес тип 2 претходно поставени на симвастатин како примарна или секундарна превенција за КВЗ.

**Клучни зборови:** дијабетес, липиди, кардиоваскуларно заболување (КВЗ), симвастатин, инсулин

#### Summary

Lipid metabolism is impaired in type 2 diabetic subjects, being a risk factor for cardiovascular diseases (CVD). The aim of the study was to determine the effect of insulin therapy on lipid profile in type 2 diabetic subjects already receiving simvastatin therapy as primary or sec-

ondary prevention of CVD. This was a retrospective, observational, cross-sectional study of 114 type 2 diabetic subjects after 6 months of insulin therapy.

A significant reduction of total cholesterol and LDL cholesterol (mean  $\pm$  SD) ( $6,9 \pm 1,6$  to  $6,3 \pm 1,2$ ; and  $4,6 \pm 1,3$  to  $4,1 \pm 1,2$ ; respectively,  $p < 0,001$ ) associated with improvement of glycemic control (HbA1c:  $9,4 \pm 2,1$  to  $7,9 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ) was achieved; unrelated to presence of CVD or gender. Eleven subjects (9,6%) reached LDL cholesterol target value ( $< 2,6$  mmol/l) after insulin therapy vs. 7 subjects at the baseline (NS). In conclusion, improvement of glycemic control with initiation of insulin therapy enables additional improvement of total cholesterol and LDL cholesterol in type 2 diabetic subjects receiving simvastatin therapy as primary or secondary prevention of CVD.

**Key words:** diabetes, lipids, cardiovascular disease (CVD), simvastatin, insulin

Инсулинската резистенција и постоечката обезност кај лицата со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 се асоцирани со пореметување на липидниот метаболизам, како еден од ризик-факторите за кардиоваскуларно заболување (КВЗ), што доведува до класичниот атероген липиден профил на намален HDL холестерол, покачени триглицериди и мали густе LDL партикли збогатени со триглицериди. Ваквите промени ја зголемуваат атерогеноста и се асоцирани со зголемена тенденција за оксидација.

Нивото на вкупниот холестерол и LDL холестеролот може да се споредливи кај лицата со и без ДМ. Сепак, студиите покажуваат дека покачениот LDL холестерол е многу значаен ризик-фактор и дека граничниот LDL холестерол кај пациенти со дијабетес е еквивалентен, во однос на ризикот, на многу повисок LDL холестерол кај лицата без дијабетес. И кога LDL холестеролот е нормален

или лесно покачен кај ДМ тип 2, LDL партиклите се квалитативно променети и поатерогени. Студијата UKPDS покажа дека за секое покачување на LDL холестеролот од 1 mmol/l постои 1,57 пати покачување на ризикот за коронарна артериска болест [1]. Друг ризик фактор за КВЗ кај лицата со и без дијабетес е покаченото плазматско ниво на триглицериди; се смета дека покачувањето на нивото на триглицериди може да доведе до покачување на малите, густе партикли на LDL холестерол што доведува до атеросклероза.

Поволниот ефект на статинската терапија во однос на кардиоваскуларните настани кај лица со ДМ е потврден со големите рандомизирани студии како што се 4S, CARE, LIPID - како секундарна превенција, односно HPS, CARDS - како примарна превенција [2-6]. Од интерес беше да се утврди дали подобрувањето на гликемиската контрола дополнително ги подобрува параметрите на липидниот метаболизам кај лица со ДМ тип 2 поставени на соодветна статинска терапија.

### Цел

Примарна цел беше да се утврди дали воведувањето инсулинска терапија ќе го подобри липидниот профил (вкупен холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди) кај лицата со дијабетес мелитус тип 2 кои веќе примаат терапија со симвастатин.

Секундарни цели беа да се утврди: 1) колку од лицата ја достигнаа примарната целна вредност за LDL холестеролот согласно препораките на NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [7,8]; 2) дали постојат разлики во промената на липидниот профил во однос на претходно присуство или отсуство на кардиоваскуларно заболување; како и 3) дали постојат разлики во промената на липидниот профил во однос на полот.

### Материјал и методи

Ова е ретроспективна, опсервациона, крос-секциона студија во која беше анализирана кохорта од 114 лица со ДМ тип 2 кои веќе примаа превентивна терапија со симвастатин. Анализата е извршена по 6 месеци од воведувањето и титрирањето на инсулинската терапија по незадоволителната гликемска контрола од претходната примена на орална антидијабетична терапија. Лицата беа поставени на базална или премиксна инсулинска терапија со хумани инсулини (НПХ ин-

сулин или НПХ инсулин / хуман солубилан инсулин, соодветно), со титрација на инсулинските дози преку зголемување на дозата, односно воведување хуман солубилан инсулин и понатамошна титрација.

Вклучени се лица каде е применет симвастатин како примарна или секундарна превенција на кардиоваскуларни заболувања, односно при отсуство или постоење на макроангиопатски компликации на дијабетес мелитус (коронарна артериска болест, цереброваскуларно заболување, периферна артериска болест). Како примарна целна вредност за липидниот метаболизам согласно препораките на NCEP ATP III беше земена вредност за LDL холестерол < 2,6 mmol/l (100 mg/dl).

Вкупниот холестерол е одреден со метод на холестерол оксидаза/п-аминофеназон (CHOD-PAP), HDL холестеролот е одреден со директен метод (модифицирани холестерол естераза и холестерол оксидаза), триглицеридите со метод на глицерол-3-фосфат оксидаза/п-аминофеназон (GPO-PAP), додека LDL холестеролот е пресметан по формулата на Friedwald. Гликозилираниот хемоглобин е одреден со афинитетна хроматографија и спектрофотометрија.

Од статистичките анализи користени се студентовиот t-тест за независни и парувани примероци и тестот на McNemar со пренесување на последната опсервација (LOCF - Last Observation Carried Forward), при што беше земена вредност  $p < 0,05$  за статистички сигнификантна.

### Резултати

Карактеристиките на испитуваната кохорта на почетокот и по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија, како и статистичката сигнификантност на соодветните промени, се прикажани на табелата 1.

Од основните карактеристики на испитуваната кохорта (табела 1) се воочува дека се работи за карактеристична популација со ДМ тип 2 на средна возраст од 60 год, со средно траење на дијабетесот од 7 години, присуство на кардиоваскуларно заболување кај 41% од лицата кои се средно 3 години на терапија со симвастатин во средна доза од 30 mg. По 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија, средната дневна инсулинска доза беше сигнификантно зголемена ( $38,5 \pm 10,3$  наспроти  $30,7 \pm 8,8$  единици;  $p < 0,001$ ), додека немаше сигнификантна промена во средната доза симвастатин ( $30,2 \pm 12,8$  наспроти  $29,7 \pm 12,8$  mg; NS).

**Табела 1:** Основни карактеристики на испитуваната кохорта

	Почеток	По 6 месеци	
Број на лица	114		
Пол (м / ж)	42 / 72		
Возраст (години) *	60,1 ± 9,6		
Траење на дијабетесот (години) *	7,2 ± 4,3		
Кардиоваскуларно заболување (%)	41,2		
Траење на терапија со симвастатин (години) *	2,8 ± 1,3		
Дневна доза симвастатин (mg) *	29,7 ± 12,8	30,2 ± 12,8	(NS)
Инсулинска терапија (Б / П / ББ) †	67 / 47 / 0	68 / 44 / 2	
Дневна инсулинска доза (единици) *	30,7 ± 8,8	38,5 ± 10,3	(p < 0,001)

\* Средна вредност ± стандардна девијација

† Б=Базална терапија, П=Премиксна терапија, ББ=Базал-болус терапија

**Табела 2:** Промена на параметриите на испитуваната кохорта

	Почеток	По 6 месеци	р вредност
Систолен КП (mmHg) *	149,9 ± 20,8	143,8 ± 15,7	<0,001
Дијастолен КП (mmHg) *	91,0 ± 10,7	88,2 ± 8,5	<0,005
HbA1c (%) *	9,4 ± 2,1	7,9 ± 1,4	<0,001
Вкупен холестерол (mmol/l) *	6,9 ± 1,6	6,3 ± 1,2	<0,001
LDL холестерол (mmol/l) *	4,6 ± 1,3	4,1 ± 1,2	<0,001
HDL холестерол (mmol/l) *	1,4 ± 1,2	1,3 ± 0,7	NS
Триглицериди (mmol/l) *	2,8 ± 2,4	2,5 ± 2,1	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	28,4 ± 5,0	28,9 ± 4,6	<0,05

\* Средна вредност ± стандардна девијација

**Табела 3:** Промени на параметриите на кохортата при присуство или отсуство на кардиоваскуларно заболување

	Со кардиоваскуларно заболување			Без кардиоваскуларно заболување		
	Почеток	По 6 месеци	р вредност	Почеток	По 6 месеци	р вредност
Систолен КП (mmHg) *	155,1 ± 20,4	145,7 ± 18,4	<0,005	146,2 ± 20,4	142,4 ± 13,5	NS
Дијастолен КП (mmHg) *	93,9 ± 9,6	90,4 ± 9,3	<0,01	88,9 ± 10,9	86,6 ± 7,6	NS
HbA1c (%) *	9,2 ± 2,4	7,8 ± 1,5	<0,001	9,5 ± 1,8	8,0 ± 1,3	<0,001
Вкупен холестерол (mmol/l) *	6,8 ± 2,0	6,3 ± 1,4	<0,05	7,0 ± 1,1	6,2 ± 1,0	<0,001
LDL холестерол (mmol/l) *	4,5 ± 1,5	4,0 ± 1,5	<0,01	4,7 ± 1,1	4,1 ± 1,0	<0,001
HDL холестерол (mmol/l) *	1,5 ± 1,8	1,3 ± 0,6	NS	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,7	NS
Триглицериди (mmol/l) *	3,0 ± 2,8	2,9 ± 2,9	NS	2,7 ± 2,0	2,3 ± 1,3	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	28,6 ± 5,5	29,1 ± 5,1	NS	28,3 ± 4,6	28,8 ± 4,2	NS

\* Средна вредност ± стандардна девијација

Од табелата 2 се забележува статистички сигнификантното намалување на вкупниот холестерол и LDL холестеролот, систолниот и дијастол-

ниот крвен притисок, како и зголемувањето на индексот на телесна маса (BMI - Body Mass Index) при подобрување на гликемиската контрола со



Табела 4: Промени на параметриите на кохортата според полот

	Жени			Мажи		
	Почеток	По 6 месеци	р вредност	Почеток	По 6 месеци	р вредност
Систолен КП (mmHg) *	152,6 ± 20,5	145,1 ± 16,1	<0,005	145,1 ± 20,6	141,6 ± 14,9	NS
Дијастолен КП (mmHg) *	91,0 ± 10,8	88,0 ± 8,5	<0,05	90,8 ± 10,5	88,6 ± 8,6	NS
HbA1c (%) *	9,3 ± 1,8	8,1 ± 1,4	<0,001	9,5 ± 2,5	7,5 ± 1,3	<0,001
Вкупен холестерол (mmol/l) *	6,9 ± 1,6	6,2 ± 1,1	<0,001	6,8 ± 1,6	6,3 ± 1,3	<0,01
LDL холестерол (mmol/l) *	4,5 ± 1,3	4,0 ± 1,2	<0,001	4,7 ± 1,3	4,3 ± 1,2	<0,005
HDL холестерол (mmol/l) *	1,5 ± 1,5	1,3 ± 0,6	NS	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,8	<0,05
Триглицериди (mmol/l) *	3,1 ± 2,7	2,5 ± 1,3	<0,05	2,3 ± 1,6	2,6 ± 3,0	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	29,5 ± 5,2	30,0 ± 4,8	<0,05	26,6 ± 4,0	26,9 ± 3,2	NS

\* Средна вредност ± стандардна девијација

оведување и титрирање на инсулинската терапија. Немаше промена кај HDL холестеролот и триглицеридите.

Седум лица ја имаа достигнато примарната целна вредност за LDL холестеролот согласно актуелните препораки на NCEP ATP III и покрај третманиот со симвастатин пред да се воведат инсулинската терапија. Шест месеци по воведувањето на инсулинската терапија 11 лица (9,6%) ја имаа достигнато целната вредност за LDL холестеролот (NS).

Од табелата 3 може да се уочи дека без оглед дали е присутно или не кардиоваскуларно заболување, евидентното подобрување на гликемиската контрола беше следено со статистички сигнификантно подобрување на вкупниот холестерол и LDL холестеролот, но без сигнификантна промена кај HDL холестеролот и триглицеридите.

Од табелата 4 се потврдува поволниот ефект на подобрувањето на гликемиската контрола врз вкупниот холестерол и LDL холестеролот и кај двата пола; дополнително кај жените имаше сигнификантно намалување на триглицеридите, додека кај мажите статистички сигнификантно зголемување на HDL холестеролот. Кај жените имаше и статистички сигнификантно зголемување на BMI.

#### Дискусија и заклучок

Покачениот LDL холестерол се смета за примарна терапевска цел на хиполипемичната терапија кај лицата со ДМ [9]. Од анализата на

кохортата е евидентно дополнителното подобрување на LDL холестеролот и вкупниот холестерол кај лица со ДМ тип 2 на терапија со симвастатин при подобрувањето на гликемиската контрола со воведување инсулинска терапија. Ваквото подобрување беше забележано без оглед на постоење на кардиоваскуларно заболување и без оглед на полот, како и во услови на статистички сигнификантно зголемување на BMI, што веројатно е асоцирано со употребата на хумана инсулинска терапија.

И покрај зголемувањето на процентот на лица со достигната целна вредност за LDL холестерол по воведувањето инсулинска терапија, за забележување е дека се работи за исклучително мал процент, како на почетокот така и по воведувањето инсулинска терапија. Тоа говори за потенцијалот на дополнителното оптимизирање на симвастатинската терапија за подобрување на липидниот метаболизам. Во прилог на тоа е и средната доза симвастатин од околу 30 mg што е значително под максимално дозволената дневна доза (80 mg), како и временската разлика од моментот на дијагностицирање ДМ тип 2 до моментот на воведување статинска терапија. Во овој контекст треба да се наведат и резултатите од кохортната студија што опфати 396.077 лица на возраст над 65 години со историја за кардиоваскуларно заболување или дијабетес, каде статинската терапија беше препишана кај само 19,1% од популацијата [10].

Имајќи ги во предвид поволните резултати од примената на аторвастатин како превентивна те-

рапија кај ДМ тип 2, останува дилемата дали примената на овој статин би донела дополнителен бенефит кај анализираната кохорта во однос на липидниот профил и ефектите што од тоа би произлегле [6].

Во анализираната кохорта немаше сигнификантно подобрување на триглицеридите и HDL холестеролот. Класата на фибрати може да е корисна за подобрување на триглицеридите и т.н. не-HDL холестерол, сепак досегашните студии не дадоа убедлив доказ за нивниот поволен ефект во однос на кардиоваскуларните настани. Во тек е студијата ACCORD која треба да даде одговор дали комбинацијата на фибрати и статини е безбедна и дали има поволен ефект врз кардиоваскуларните заболувања од третманот само со статини како хиполипемична терапија. Можен третман за покачување на HDL холестеролот е никотинската киселина; сепак не се изведени студии специфично кај дијабетичната популација, каде при високи дози може да ја влоши хипергликемијата [9].

Имајќи во предвид дека постигнатата средна вредност за HbA1c од 7,9% е над препорачаната целна вредност <7,0%, потребно е подолготрајно следење за да се утврди дали понатамошното подобрување на гликемиската контрола би било следено со понатамошно подобрување на липидниот профил.

Како заклучок, подобрувањето на гликемиската контрола со воведување инсулинска терапија овозможува дополнително подобрување на вкупниот холестерол и LDL холестеролот кај лица со ДМ тип 2 поставени на терапија со симвастин како примарна или секундарна превенција на кардиоваскуларно заболување.

#### Литература

1. Stevens RJ et al. The UKPDS risk engine. a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 2001; 101:671-679.
2. Pyorala K et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
3. Goldberg RB et al. for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-2519.
4. Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
5. Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
6. Colhoun MH et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multi-centre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
7. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
8. Grundy SM et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239 [erratum in *Circulation* 2004; 110:763].
9. Buse BJ et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People with Diabetes Mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30:162-172.
10. Ko DT et al. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004; 291:1864-70.